

令和 3 年 5 月 10 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17373

研究課題名（和文）地域高齢住民における血管機能と認知症およびフレイルの関連

研究課題名（英文）Relationship between vascular function and dementia and frailty in the Japanese elderly population

研究代表者

大山 善昭（Ohyama, Yoshiaki）

群馬大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80420131

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：我々は動脈スティフネスとフレイルの関係について、60歳から90歳までの530名の間人ドッグ受診者を対象に横断的に解析した。フレイルの評価は厚労省からは発出されている基本チェックリストを用い、25点中8点以上をフレイルと定義した。動脈スティフネスはCAVIで評価した。全体の11%でフレイルが見られた。CAVIとフレイルの関係には年齢の交互作用がみられたため、70歳以上と70歳未満の群に分けて解析したところ、70歳以上ではCAVIとフレイルの間に正の相関がみられ、その相関は性別や高血圧等の基礎疾患で調整して有意だった。一方、75歳未満ではCAVIとフレイルの関連は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会を迎えるにあたり健康寿命の延長を目指していくなかで、介護の前段階であるフレイルの対策および予測因子の把握は喫緊の課題である。本研究の目的は、地域高齢者における血管機能指標とおよびフレイルの進行との関連を明らかにすることである。本横断的研究の結果、ドッグ受診者という健康に意識が高い75歳以上の集団において、動脈スティフネスの指標であるCAVIがフレイルと関連することが示唆された。この関連の機序には、インスリン抵抗性や慢性炎症等の分子メカニズムが想定される。今後は、CAVIが将来のフレイル発症を予測因子として利用できるか、縦断的検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：We investigated the association of frailty with arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index (CAVI) in a Japanese general population. We studied 530 participants aged 65-90 years in this cross-sectional study. Frailty was assessed using Kihon CheckList (KCL), and the presence of frailty was defined as a score of 8 out of 25 points for KCL. Multivariable logistic regression models were used to evaluate the association between the presence of frailty and CAVI. Participants were aged 69 ± 6 years, and the prevalence of frailty was 11.5%. There was significant interaction between CAVI and age for frailty, so analysis was stratified age categories (60-69 and 70 years). Participants aged 70 years old had significant association of CAVI with frailty, whereas participants aged 60-69 years old did not. Arterial stiffness assessed by CAVI was associated with frailty among 70 years individuals in a Japanese population.

研究分野：公衆衛生

キーワード：フレイル 血管機能 高齢者 CAVI

1. 研究開始当初の背景

わが国は、国民の4人に1人が65歳以上、8人に1人が75歳以上という世界が経験したことがない超高齢化社会を迎えている。特に問題なのは、75歳以上のいわゆる後期高齢者の著増で、団塊の世代700万人が75歳を超える2025年には医療介護そして経済問題が日本を襲うと考えられており、その対策は社会全体にとって喫緊の課題である。そこで重要なのが健康寿命の延長であり、要介護とその前段階である認知機能障害およびフレイル対策である。一般住民に対して認知症予防を展開するためには、認知症発症の前駆段階にある認知機能障害または認知機能低下の関連因子や予測因子を明らかにすることが重要である。一方、認知機能障害や鬱などの精神・心理的な側面に加えて、筋力低下に伴う身体的な脆弱性や、独居や経済的困窮などの社会的側面を含む概念としてフレイルがある。フレイルは、多臓器にわたり生理的予備能が低下するためストレス耐性が減弱し、様々な疾患を生じやすい病態であることが報告されている。健康障害を予防するためのポピュレーションアプローチを展開する上では、認知症のみならず、フレイルの予測因子を把握する必要がある。

フレイルの原因としては、加齢に伴う活動性の低下や摂取栄養素の変化に加え、インスリン抵抗性や慢性炎症、性ホルモンの変化などの分子メカニズムが想定されており、これらの要因はすべて血管病変と深く関連することは容易に想像される。血管の機能異常を評価する各種検査(足関節上腕血圧比(ABI)、心臓足首血管指数(CAVI)、増大係数(AI)、中心血圧、内皮機能検査・血流依存性血管拡張反応(FMD)など)は、血管の臓器障害の程度の評価を行うことができ、これらの指標はそれぞれが血圧などのリスク因子と独立して、心血管病の発症を予測することが報告されている。われわれは、血管機能検査指標が、将来のフレイル発症が予測できるのではないかとこのリサーチクエスチョンを持ち、研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究では、群馬県内で行われる健康診断に血管機能検査およびフレイルの評価を組み込むことによりデータを構築し、地域高齢者における血管機能指標と認知機能障害及びフレイルとの関連を明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

データの取得

群馬中央病院の人間ドッグ受診者を対象に、研究同意を取得後、以下のデータを収集する。

血管機能検査；

心臓足首血管指数 (cardio-ankle vascular index: CAVI)；血管の硬さの指標である。

増大係数 (augmentation index: AI)；圧脈反射の指標の1つである。

中心血圧；中心血圧は主要臓器にかかる圧負荷を直接反映する。

AI、中心血圧は SphygmoCor XCEL (エーアンドデイ株式会社) を用いて測定する。上腕へ測定用のカフを用いて約 60 秒で中心血圧が自動測定される。

フレイル検査；基本チェックリスト (厚生労働省作成) を用いてスコア化する。

他、一般健診で行われるの既往歴の情報、身体計測値、血圧値、血液データ等も収集する。

統計解析

フレイルを基本チェックリスト 8 点以上と定義し、フレイル群と非フレイル群における血管機能の各指標 (CAVI、AI、中心血圧) 及び計測値を、t 検定及びカイ二乗検定を用いて比較する。

さらに血管機能の各指標とフレイルとの関係を、血管機能指標を独立変数、認知機能障害を目

の変数とするロジスティック回帰モデルで解析を行う。年齢、性別、降圧剤内服の有無、空腹時血糖、総コレステロール、HDL コレステロール、喫煙の有無等リスク因子で調整した多変量解析を行い、血管機能指標が他の因子と独立してフレイルと関連があるかを検討する。

4 . 研究成果

60 歳から 90 歳までの 530 名の間人ドグ受診者を対象に横断的に解析した。フレイルの評価は厚労省からは発出されている基本チェックリストを用い、25 点中 8 点以上をフレイルと定義した。

被検者の平均年齢は 69 歳、女性が 40% だった。全体の 11% でフレイルが見られた。フレイル群は非フレイル群と比べ CRP 値が有意に高かったが、血圧、血中コレステロール値、血糖値等はフレイル群と非フレイル群の間で差はなかった。

血管機能の各指標について、フレイル群と非フレイル群の間で差はみられなかった。CAVI については、フレイルの関係に年齢の交互作用がみられたため、70 歳以上と 70 歳未満の群に分けて解析したところ、70 歳以上では CAVI とフレイルの間に正の相関がみられ、その相関は性別や高血圧等のリスク因子で調整した後も有意だった。一方、75 歳未満では CAVI とフレイルの関連は認められなかった (Table)

Table. ORs of CAVI for the Prevalence of Frailty Stratified by Age groups

Age categories	No. of Frailty	Model 1 HR (95% CI)	Model 2	Model 3
60-69 y old (n=292)	28	0.77 (0.48 to 1.23)	0.27 0.75 (0.47 to 1.20)	0.23 0.74 (0.44 to 1.25)
>70 y old (n=237)	33	1.47 (1.04 to 2.09)	0.031 1.48 (1.04 to 2.11)	0.031 1.58 (1.05 to 2.39)

ORs are indicated per 1 unit increase for CAVI.

OR indicates odds ratio; CAVI, cardio-ankle vascular index; CI, confidence interval. Model 1: unadjusted
Model 2: adjusted for age and gender

Model 3: systolic and diastolic blood pressure, body mass index, fast blood sugar, HDL cholesterol, LDL cholesterol, smoking, anti-hypertensive medication, anti-diabetic medication, lipid-lowering medication, and cardiovascular disease.

また、CAVI 以外の血管機能指標 (AI、中心血圧) については、フレイルとの関係に年齢との交互作用なく、相関関係は認められなかった。

以上から、CAVI は 70 歳以上という後期高齢者 (75 歳以上) の前段階からフレイルと関連することが示唆された。本研究は横断研究のため、CAVI の高値すなわち血管機能障害が、フレイルの発症のリスク因子となるかは判断できない。CAVI がフレイルのリスク因子となり得るか、さらには血管機能障害の進展をおさえることによりフレイル発症を抑制できるかどうかについて、縦断的研究を含めたさらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Ryo Kawakami, Yoshiaki Ohyama, Mie Araki, Kyoko Obayashi, Emiri Takahashi, Yuta Takahashi, Ayumu Nagamine, Hisako Sumiyoshi, Tetsuya Nakamura, Masahiko Kurabayashi
2. 発表標題 Cross-Sectional Association of Arterial Stiffness with Frailty in the Japanese General Population
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo Kawakami, Yoshiaki Ohyama, Mie Araki, Hisako Sumiyoshi, Tetsuya Nakamura, Masahiko Kurabayashi
2. 発表標題 Association of Triglyceride and Glucose Index with Incident Hypertension in the Japanese General Population
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------